

**Untersuchungen über die Wirkung von
Dimethylsulfoxid (DMSO) - Flumetason
als Zusatztherapie bei der akuten
Mastitis des Rindes**

Heinrich Winter

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0014

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Professor Dr. W. L E I D L

Arbeit unter Leitung von Abt. Vorsteher Prof. Dr. K. Walser

Untersuchungen über die Wirkung von Dimethyl-
sulfoxid (DMSO) - Flumetason als Zusatzthera-
pie bei der akuten Mastitis des Rindes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Heinrich Winter
Tierarzt
aus
Olmütz/Sudetenland

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München



Dekan:	Prof. Dr. E. Dahme
Referent:	Prof. Dr. K. Walser
Korreferent:	Prof. Dr. W. Rössner
Tag der Promotion:	22. Februar 1974

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literatur	3
2.1. Dimethylsulfoxid (DMSO)	3
2.1.1. Physikalische und chemische Eigenschaften	3
2.1.2. Pharmakologische Eigenschaften	4
2.1.2.1. Penetration	4
2.1.2.2. Entzündungshemmende Wirkung	8
2.1.2.3. Örtliches Analgetikum	10
2.1.2.4. Toxische Wirkung	12
2.1.3. Verwendung von DMSO am Euter	14
2.1.3.1. Perkutan (extramammär)	14
2.1.3.2. Intramammär	16
2.2. Glukokortikoide	19
2.2.1. Allgemeines	19
2.2.2. Pharmakologische Eigenschaften	19
2.2.3. Verwendung von Glukokortikoiden bei der Mastitis	22
2.2.3.1. Intramammär	24
3. Eigene Untersuchungen	26
3.1. Material und Methode	26
3.1.1. Material	26
3.1.2. Methode	27
3.2. Ergebnisse	32
3.2.1. Ausgangslage	32
3.2.1.1. Einordnung aller erkrankten Tiere	32
3.2.1.2. Aufnahmebefund aller Patienten	34

	Seite
3.2.1.3. Beteiligung der Erregerarten	36
3.2.2. Heilungsverlauf	37
3.2.2.1. Anzahl geheilter und nichtgeheilter Fälle	37
3.2.2.1.1. Gesamte Fälle	37
3.2.2.1.2. E. coli-Fälle	40
3.2.2.1.3. Sonstige Fälle	43
3.2.2.2. Statistische Auswertung	45
3.2.2.2.1. Gesamte Fälle	46
3.2.2.2.2. E. coli-Fälle	48
3.2.2.2.3. Sonstige Fälle	50
3.2.2.2.4. Schalmtestwerte	52
4. Diskussion	54
5. Zusammenfassung / Summary	59
6. Literaturnachweis	61
Lebenslauf	

1. EINLEITUNG

Im Jahre 1867 wurde Dimethylsulfoxid (DMSO) durch den russischen Chemiker SAYTZEFF entdeckt. Er erschloß damit eine Gruppe neuer organischer Verbindungen, die er Schwefeloxide der entsprechenden Alkylradikale nannte. Jahrzehntelang hatte man für die Sulfoxide keine Verwendungsmöglichkeit, weil ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften weitgehend unbekannt waren. Erst ab 1952 erfolgte eine systematische Untersuchung der Sulfoxide, wobei sich besonders das DMSO durch seine physikalischen Eigenschaften als interessant für die Technik erwies. Der Einführung des DMSO in die Medizin ging die zufällige Beobachtung voraus, daß Farbstoffe aus DMSO-Lösung im verstärkten Maße die Haut durchdringen und ebenso antibiotische und fungizide Stoffe in das Kreislaufsystem von Bäumen und Pflanzen in Gegenwart von DMSO vermehrt eindringen. Daraufhin durchgeführte Tierversuche ergaben weitere, unerwartete Eigenschaften. DMSO wirkte analgetisch, antiphlogistisch, tranquilizerartig, es beschleunigte die Heilung von Brandwunden, wirkte diuresesteigernd und zeigte in vitro bakteriostatische Eigenschaften gegenüber E. coli, Staph. aureus und Pseudomonas sp. Außerdem erwies es sich als ein besonders gutes Vehikel mit relativ schnellem Eindringungsvermögen, geeignet für den Transport von chem. Substanzen und Arzneimitteln durch die Haut und andere Körpergewebe. Diese noch wenig genützte penetrationsvermittelnde Wirkung von DMSO machte es pharmazeutisch interessant, weil durch das verstärkte Eindringungsvermögen der Arzneistoffe in niedriger Dosierung ein höherer Grad an Wirkung erzielt werden kann. Dies ist bei akuten Prozessen von Bedeutung, weil oft ein Erfolg der Therapie von einem möglichst frühen Wirkungseintritt abhängig ist, und bei chronischen Prozessen, weil durch das von keinem anderen Stoff erreichte Durchdringungsvermögen des DMSO das chronisch erkrankte Gewebe wirkungsvoll infiltriert werden kann.

Diese Eigenschaften scheinen das DMSO zu einem idealen Hilfsmittel für die lokale Anwendung auch bei der Mastitisbehand-

lung zu machen. Die nachfolgende Arbeit untersucht, ob die Therapieerfolge bei akuter Mastitis durch zusätzliche intramammäre DMSO-Instillation verbessert werden können.

2. LITERATUR

2.1. Dimethylsulfoxid (DMSO)

2.1.1. Physikalische und chemische Eigenschaften

DMSO ist bei 100 %iger Reinheit eine farb- und geruchlose Flüssigkeit, es schmeckt schwach bitter und ist äußerst hygroskopisch (es vermag bei 65 % relativer Luftfeuchtigkeit bis zu 70 % seines Eigengewichtes an Wasser aus der Luft aufzunehmen) und ist mit Wasser unbegrenzt mischbar. Bei Verunreinigung von DMSO, besonders mit Wasser, ergibt sich ein ekelerregender Geruch. DMSO ist ein starres Dipolmolekül. Gegenüber Gasen entfaltet es ein selektives Lösungsvermögen und ist auch für die verschiedenartigsten flüssigen, festen, organischen und anorganischen Stoffe ein vorzügliches Lösungsmittel (SEIDL (37)).

Physikalische Daten: (SCHLÄFER und Mitarbeiter (36)).

Molekulargewicht	78,13
Schmelzpunkt	18,55 ° C
Siedepunkt	189,00 ° C
Dichte	1,100
Oberflächenspannung (bei 20 ° C)	46,2 dyn/an
Viskosität (bei 20 ° C)	2,47 cP.
Dampfdruck (bei 20 ° C)	0,37 Torr
Verbrennungswärme	473 Kal/Mol
Flammpunkt (offene Schale)	95 ° C
Dielektrizitätskonst. (bei 20 ° C)	45
Brechungsindex (bei 20 ° C)	1,4783
Beckmann - Konstante	4,99

DMSO ist der unterste Vertreter in der Gruppe der Äthylsulfoxide.

Seine Strukturformel ist: $\text{H}_3\text{C} - \underset{\text{O}}{\text{S}} - \text{CH}_3$

Das Molekül hat Pyramidenstruktur mit Schwefel-, Sauerstoff- und Kohlenstoffatomen an den Ecken.

DMSO ist gegen saure Agentien empfindlich, gegen alkalische stabil.

2.1.2. Pharmakologische Eigenschaften

2.1.2.1 Penetration

Von fast allen Autoren wird dem DMSO eine hohe Geschwindigkeit der Gewebedurchdringung zugeschrieben. Auch wird nachgewiesen, daß es das Gewebe ohne jede Schädigung zu passieren vermag. Es erhöht die Membranpermeabilität, verstärkt das Penetrationsvermögen bestimmter Stoffe und hat resorptionsvermittelnde Eigenschaften wie sie von keinem anderen Stoff bekannt sind. Tropft man DMSO (90%ig) im Eigenversuch auf die Haut irgendeiner Körperstelle, so verspürt man nach einigen Minuten den unangenehmen charakteristischen Geschmack von Dimethylsulfid, einem Abbauprodukt von DMSO im Munde. Dieses einfache Beispiel zeigt, mit welcher Geschwindigkeit DMSO Gewebe zu durchdringen vermag. Neben dieser Fähigkeit ist DMSO ein hervorragender Resorptionsvermittler, der nicht nur selbst biologische Membranen durchdringt, sondern auch andere Stoffe mit in das Gewebe einschleust. Damit können auch Antibiotika und Chemotherapeutika an schwer erreichbare Körperregionen wie Knochenmark, Gehirn usw. gebracht werden (POTTZ u. Mitarb.(30)).

JACOB u. Mitarb. (15) beschrieben in einigen Versuchen die hohe Durchdringungsfähigkeit. Sie ließen einen Fisch 30 Min. in einer wäßrigen 10%igen Alkohollösung mit 2 % Rodaminrot schwimmen, während ein zweiter Fisch in einer 10%igen DMSO-Lösung mit derselben Farbstoffkonzentration schwamm. Die anschließende Sektion der Tiere zeigte, daß der Alkohol-Rodaminrot-Fisch keine Gewebefärbung hatte, wogegen der DMSO-Rodaminrot-Fisch eine diffuse rote Färbung aller Körpergewebe aufwies.

In einem anderen Experiment prüften JACOB u. Mitarb. (17) die Penetration verschiedener Farblösungen durch die Harnblasenwand des Hundes. Zu diesem Zweck wurde in die entleerte Harn-

blase eines Hundes eine 15%ige DMSO-Lösung mit Evansblau instilliert, in die von zwei anderen eine Kontroll-Lösung. Nach 4 Std. wurde die Peritonealhöhle der Tiere geöffnet und es zeigte sich bei den Kontrolltieren keine Färbung der Harnblase, wogegen das DMSO-behandelte Tier eine Blaufärbung der Blase sowie des vorderen Peritoneums, des retroperitonealen Gewebes und der benachbarten Darmabschnitte zeigte.

Bei einem weiteren Experiment wurde die Penetration eines DMSO-Tetracyclin-Gemisches durch die Kaninchenhaut mit Hilfe der Fluoreszenztechnik geprüft. Nach sechs Stunden zeigten die Kontroll-Lösungen keine, die DMSO-Tetracyclin-Lösung eine starke kutane Penetration, wobei das Eindringen längs der Haarfollikel erfolgte.

Die schnelle DMSO-Penetration wiesen die Autoren auch durch ein anderes klinisches Experiment nach: auf dem linken Handrücken wurde ein Tropfen einer 2%igen Jod-DMSO-Lösung (rot), auf dem rechten ein Tropfen einer 2%igen Jod-Alkohol-Lösung (dunkelbraun), aufgetragen. Nach zwei Stunden war die Jod-DMSO-Lösung verschwunden, während auf der anderen Seite die Jod-Alkohol-Lösung noch vorhanden war. Das Verschwinden der Lösung kann nur durch Eindringen in die Haut erklärt werden, weil beide Lösungen im Reagenzglas keine Farbveränderungen zeigten.

HORITA u. WEBER (14) prüften die Vehikeleigenschaft des DMSO mit psychoaktiven Drogen, indem sie die Schwänze von Mäusen in eine 5%ige Drogenlösung mit reinem DMSO tauchten und anschließend das Verhalten der Versuchstiere beobachteten. Dabei konnten sie feststellen, daß die zu erwartenden pharmakologischen Wirkungen bei den Tieren eintraten, wodurch das Eindringen der DMSO-Drogen-Lösung in den Körper nachgewiesen wurde.

FABIANEK u. HERP (7) stellten dagegen fest, daß DMSO in 0,2 und 5%iger Konzentration bei intradermaler Injektion die Gewebsdurchlässigkeit nicht steigert, sondern daß im Gegen-

teil bei 0,2%iger Konzentration eine Hemmung (ca. 6 %) der Permeabilität hervorgerufen wird. Die mit 50%igem DMSO erhöhte Permeabilität schreiben die Autoren einer durch DMSO verursachten Gewebszerstörung zu.

JACOB u. ROSENBAUM (18) stellten bei ihren Versuchen fest, daß DMSO als Vehikel für kleine Moleküle resorptionsvermittelnd sein kann. Dabei kann die Gesamtdosis des in DMSO gelösten Arzneimittels kleiner als die sein, die ohne DMSO einen therapeutischen Effekt hervorruft, da sonst durch Überdosierung unerwünschte Nebenwirkungen hervorgerufen werden könnten. Am leichtesten penetrieren nichtionisierte Moleküle von niedrigem Molekulargewicht. Hochmolekulare Verbindungen (z. B. Insulin und ionisierte Salze) penetrieren die Haut kaum. Mitteltgroße Moleküle können ebenfalls nur in geringem Umfang durch die Haut transportiert werden.

Der DMSO-Film ist dünn, deshalb penetriert nur ein Teil der gelösten Substanz bei einer Einzelapplikation die Haut. Beim Penetrationsvorgang bleiben Moleküle des eingeschleusten Stoffes hinter der DMSO-Front zurück und werden im Stratum corneum der Haut oder den anderen Gewebsschichten abgelagert. Die Absorption ist individuell verschieden.

KLIGMAN (22) untersuchte die Penetrationswirkung von DMSO, indem er DMSO in verschiedenen Konzentrationen mit einem fluoreszierenden Farbstoff (Tetrachlorosalicylanilid) auf die Haut brachte. Er kam zu dem Ergebnis, daß bei einer DMSO-Konzentration von 60 % und darüber die penetrierende Wirkung stark ansteigt. Bei 60%iger Konzentration beträgt die Durchdringungsdauer zur Basis der Hornschicht ca. 5 - 10 Min., bei 90%iger Konzentration nur noch eine Minute. Mit anderen Lösungsmitteln gelang das nur bedingt oder gar nicht. Auch bei dem Antibiotikum Dimethylchlortetracyclin-hydrochlorid (Declomycin) wurde die Durchdringungszeit durch höhere DMSO-Konzentrationen stark verkürzt, bei 50%igem DMSO betrug sie 120 Min., bei 70%igem 55 Min. und 90%igem nur noch 20 Min.

Die Versuche zeigen, daß für eine deutliche Penetrationsteigerung höhere DMSO-Konzentrationen verwendet werden müssen.

Weitere Versuche KLIGMANS (23) zeigten, daß die Durchlässigkeit der mit 90%igem DMSO vorbehandelten Haut etwa eine Stunde lang anhält, nach diesem Zeitraum nimmt die Penetrationsefähigkeit ab und ist nach 3 Stunden nicht mehr erhöht. Der Autor zieht die Folgerung, daß das DMSO keine andauernde, irreversible Veränderung der Durchlässigkeit der Hornschicht erzeugt. Eine so große Beschädigung des Stratum corneum, welche die vollständige Penetration des Farbstoffes zulassen würde, könnte in einem toten Gewebe nicht innerhalb weniger Stunden repariert werden.

Die Menge des bei den Versuchen eingedrungenen DMSO schätzt der Autor auf 50 % oder darüber; er glaubt, daß die Wirkung nur so lange verbleibt, wie eine bestimmte DMSO-Menge in der Hornschicht vorhanden ist. Die Anwesenheit von DMSO schafft Wege, über die die anderen Stoffe diffundieren können. Um eine hohe Penetration zu erreichen, muß die Hornschicht nahezu mit DMSO gesättigt sein. Dabei werden weder die Epithelzellen, noch die interzelluläre Kittsubstanz zerstört.

Bei der Anwendung von DMSO ist das Verhalten der Substanz gegenüber den zu lösenden Stoffen wichtig. Nach JACOB u. Mitarb. (17) bildet DMSO mit vielen Metallsalzen Komplexe und verhindert dadurch eine Penetration in die Haut. KLIGMAN (22) zeigte, daß 1%iges Trypsin, das alleine auf die Haut verbracht, eine Reizung hervorruft, mit 50%igem DMSO ein neutrales Verhalten zeigt und 1%iges Alt-Tuberkulin mit derselben DMSO-Konzentration bei TBC-erkrankten Individuen keine positive Reaktion hervorruft.

2.1.2.2. Entzündungshemmende Wirkung.

JACOB u. ROSENBAUM (18) stellten fest, daß DMSO eine leicht entzündungshemmende Wirkung hat. Es ist aber schwer zu bestimmen, in welchem Ausmaß diese Wirkung am therapeutischen Effekt beteiligt ist. KLEMM u. Mitarb. (21) führten zytologische Untersuchungen über die Wirkung des DMSO auf das Verhalten der Mastzellen in der Subcutis des Rindes durch. Dabei ergab sich eine Stimulierung der Mastzellsekretion, die zu einer vermehrten Heparinausschüttung und damit einhergehend zu einer Entzündungshemmung führte. Darüberhinaus fördert DMSO die Granulation, weil durch vermehrte Heparinausschüttung das Milieu des Gefäß-Bindegewebssystems verändert wird und die Fibroblasten zur Fibrillogenese angeregt werden.

JACOB (15) setzte bei Ratten eine Quetschverletzung am Caecum. Eine Gruppe erhielt 10 Tage lang eine 15%ige DMSO-Lösung intraperitoneal, die Kontrollgruppe nicht. Bei den behandelten Tieren war die Anzahl der Adhäsionen wesentlich geringer. JACOB u. Mitarb. (16) beobachteten, daß die Anwendung von DMSO einen Rückgang der ödematösen Schwellung bei Hautentzündung eines Meerschweinchens zur Folge hatte. Sie stellten bei Ihren Versuchen auch fest, daß die entzündungshemmende Eigenschaft des Kortisons von DMSO gesteigert wird.

DMSO vermindert beim Menschen die Blasenbildung bei Verbrennungen 3. Grades, bei Versuchstieren blieb durch DMSO der Brandschorf ohne Infektion längere Zeit als natürliche Bedeckung auf der Wunde liegen. Von NILSSON (28) wurden akute Periostitis und akute Tendinitis sowie durch akute Traumen verursachte Ödembildung als Indikationen für DMSO angegeben. Das Präparat wurde von ihm in 70 - 90%iger Lösung täglich aufgespritzt.

Auch bei den Untersuchungen von KLEMM (21) zeigte sich eine gute Wirkung von DMSO bei akut entzündlichen Erkrän-

kungen der Gliedmaßen von 17 Pferden, die er lokal behandelte. O'BRIEN (29) behandelte sechs Windhunde mit akuter traumatischer Carpalitis 3 x täglich für 3 Tage mit 90%iger DMSO-Flumetason*-Lösung (0,125 mg/ml). Die Schwellung flaute in allen Fällen nach zwei Tagen ab. Die Hunde bestritten eine Woche nach Behandlungsbeginn wieder Rennen.

KLIGMAN (22), PREZIOSI u. SCAPAGNINI (31) kamen bei ihren Untersuchungen zu einem anderen Ergebnis. KLIGMAN (22) setzte Verbrennungen zweiten Grades auf dem Rücken von fünf Versuchspersonen. Ein Teil der Brandwunden wurde 3 x täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen mit DMSO behandelt, der andere Teil zur Kontrolle mit Wasser. Die DMSO-behandelten Brandwunden wurden mit einem durchlässigen Gazeverband bedeckt. Die Heilung der Wunden konnte durch DMSO-Behandlung nicht verbessert werden. Ebenso wurde die Heilung von Verbrennungen mit ultravioletten Strahlen durch 2 x tägliche Behandlung mit DMSO nicht beeinflusst. PREZIOSI u. SCAPAGNINI (31) setzten bei Versuchstieren Entzündungen, die sie oral, intraperitoneal oder örtlich mit 50%igem oder 90%igem DMSO behandelten. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß DMSO bei keiner Applikationsart positiven Einfluß auf die Heilung hatte, im Gegenteil schien ihnen die Entzündung bei diesen Tieren ausgeprägter zu sein als bei den Kontrolltieren. Sie vermuten, daß DMSO den Entzündungsherd reizt und das Eindringen des Entzündungsgeschehens in das Körpergewebe begünstigt.

* Flumetason: Schreibweise nach Ehrhart/Ruschig.

2.1.2.3. Örtliches Analgetikum.

DMSO hat sich in verschiedenen Situationen als schmerzstillendes Mittel gezeigt. JACOB u. Mitarb. (16) blockierten mit DMSO im Laborversuch die Reizleitung an isolierten Nerven. Dieser Vorgang war reversibel, wenn das DMSO vom Nerv abgewaschen wurde. Der Mechanismus dieser Wirkung ist unbekannt. STEWART u. Mitarb. (40) stellten fest, daß DMSO in Konzentrationen über 25 % den isolierten Nerv reversibel blockiert. Bei sechs von acht Patienten mit Phantomschmerz post amputationem, die sie für drei Monate mit DMSO behandelten, wurden die Schmerzen stark kupiert. Nach der ersten Behandlung ließ der Schmerz gewöhnlich für eine Dauer von 4 Std. nach. Die Intervalle der Schmerzlosigkeit wurden mit fortlaufender Behandlung länger, der längste Zeitraum nach der Behandlung betrug sechs Monate. Bei den Versuchen wurden keine schwerwiegenden Nebenerscheinungen beobachtet.

ROSENBAUM u. Mitarb. (33) beschreiben die Anwendung von DMSO bei 37 chirurgischen Patienten mit unstillbaren Schmerzen, die schon länger als ein Jahr anhielten und mit konservativer Therapie kaum gelindert werden konnten. Unter diesen Patienten waren 11 mit Phantomschmerz nach der Amputation, 11 mit Trigeminusneuralgie, 10 mit posttraumatischen Schmerzen und 5 mit postoperativen Schmerzen. 32 von diesen 37 Patienten zeigten auffallende Schmerzerleichterung, wobei keine ernsthafte toxische Wirkung zu beobachten war. Nach JACOB u. ROSENBAUM (18) scheint das lokale Trauma die beste Indikation für DMSO zu sein; nach ihren Untersuchungen kam es bei der Mehrzahl der Patienten zu einem prompten Rückgang von Schmerzen, Ödemen und Hautblutungen. DMSO führte an verletztem oder entzündetem Gewebe zu einer deutlichen Schmerzlinderung, es wirkte jedoch nicht als Anästhetikum, da die Empfindlichkeit auf Hitze oder Nadelstiche erhalten blieb. Die Autoren glauben, daß die Eigenschaft einer hochkonzentrierten DMSO-Lösung, am isolierten Nerv die Reizleitung zu unterbinden, nicht eine spezifische DMSO-Wirkung

ist, sondern daß es sich hierbei um einen osmotischen Effekt handelt. Bei Versuchen an ihren Patienten setzte die Schmerzlinderung gewöhnlich 30 - 60 Min. nach der Applikation ein und hielt 4 - 6 Std. an, wobei die Intensität des wiederkehrenden Schmerzes meist geringer war.

2.1.2.4. Toxische Wirkung

Im Herbst 1965 wurde DMSO in den USA für experimentelle und klinische Untersuchungen gesperrt, nachdem Untersuchungen an Hunden, Schweinen und Kaninchen eine Änderung des Brechungsindex des Auges unter DMSO-Einwirkung gezeigt hatten. Langzeitversuche von KRAMER (24) zeigten, daß sehr hohe Dosen (mehr als 1g/kg/Tag) benötigt werden, um bei Affen, Hunden, Schweinen, Kaninchen und Ratten innerhalb von 6 Monaten bei oraler oder kutaner Verabreichung von DMSO Refraktionsänderungen an der Linse zu erzielen. Diese Veränderungen sind bei Kaninchen und Schweinen reversibel. Auch bei Hunden wurde eine Rückbildung nach Absetzen der DMSO-Behandlung beobachtet. Nach anderen Versuchen traten bei Affen bei 6-monatiger kutaner Verabreichung von DMSO selbst bei einer Dosis von 11 g/kg/Tag keine Linsenveränderungen auf.

ROSENBAUM (32) konnte keine toxische Wirkung bei DMSO-Anwendung feststellen; Versuche mit Hunden und Affen ergaben keine pathologischen Veränderungen oder sonstige Schädigung. Die gewöhnliche örtliche Reaktion der Haut nach DMSO-Applikation ist Wärmegefühl, Rötung und Juckreiz. Diese leicht zu beherrschenden Hautreaktionen beobachtete auch HILD (12) bei Untersuchungen an 21 Patienten, darüber hinaus stellte er keine bedenklichen Nebenwirkungen fest. Auch ROSENBAUM u. Mitarb. (33) konnten bei der Untersuchung der Wirkung von DMSO auf 700 Patienten keine ernsthafte Toxizität feststellen. Einige Patienten zeigten Müdigkeitsercheinungen, bei ca. 2 % war eine Dermatitis festzustellen. Bei fast allen Patienten machte sich ein übler Atemgeruch bemerkbar. Die Versuche von SOMMER u. TAUBERGER (39) zeigen, daß die Toxizität von DMSO bei allen Applikationsarten gering ist, und nur die örtliche Anwendung der stark konzentrierten Substanz in wässriger Lösung zu Haut- und Schleimhautreizungen führt, die schnell reversibel sind.

Bei der intravenösen Verabreichung von DMSO traten nach GOTTLOB (11) schon bei einer 30%igen Lösung Venenreizungen auf. Es ist deshalb bei dieser Applikationsart eine starke Verdünnung erforderlich. KLIGMANN (23) beobachtete bei der Untersuchung der toxischen Wirkung von DMSO auf der menschlichen Haut zwei Vorgänge:

1. Es entwickelte sich schnell eine histaminfreisetzende Tätigkeit, die sich durch Jucken und Rötung zeigte, wenn DMSO in über 70%iger Lösung angewandt wurde. Einreiben der Haut mit 90%iger Lösung verursachte eine vorübergehende Histaminrötung, die meist von einem Jucken begleitet war. Diese Reaktion zeigte sich ein bis zwei Wochen, bei ein- bis zweimal täglicher Anwendung und verschwand wieder, wenn der Histaminvorrat der Mastzellen erschöpft war.
2. Es traten kleine Bläschen und Zelltod der Epidermis auf, wenn DMSO in hohen Konzentrationen unter Okklusivverband verabreicht wurde. Bei einmonatiger Behandlung unter diesen Bedingungen kam es zu einer starken Verhärtung der Haut. Die bei dieser Applikation auftretenden Hautveränderungen führten zum Verlust der selektiven Permeabilität der Haut. Histologische Untersuchung der Zellen zeigte eine Schrumpfung dieser Zellen vor ihrem Absterben, verursacht durch Dehydrierung.

2.1.3. Verwendung von DMSO am Euter:

2.1.3.1. Perkutan (extramammär)

Die Anwendung von DMSO an der Euterhaut wurde von WALSER (44) erstmals beschrieben. Der Autor überprüfte an der Euterhaut gesunder laktierender Kühe, ob DMSO für Penicillin resorptionsvermittelnd wirkt. Dazu wurde Penicillin in 90%igem DMSO gelöst und mit Pinsel oder Wattebausch auf die Haut des Euters aufgetragen. Nach der Applikation (1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 Std.) wurden den einzelnen Eutervierteln Milchproben entnommen und auf ihre Penicillinkonzentration untersucht. Dabei konnte in den Proben von 1/2 - 12 Std. nach Verabreichung Penicillin festgestellt werden. Bei gleichzeitiger Prüfung des Blutserums konnte auch dort in den Proben von 1/2 - 8 Std. Penicillin nachgewiesen werden.

WALSER (44) untersuchte weiterhin die Verteilung von Penicillin im Eutergewebe nach kutaner Verabreichung in DMSO-Lösung. Einer Kuh wurde 90 Min. vor der Schlachtung eine DMSO-Penicillin-Lösung auf die Euterhaut aufgetragen. Bei der Schlachtung wurde das Euter mit Zitzen und Euterhaut abgetrennt, nach weiteren 90 Min. wurden von allen Teilen des Euters Gewebeproben entnommen, die auf ihren Penicillin-gehalt untersucht wurden. In allen Gewebeproben konnte eine nahezu gleiche Penicillinkonzentration nachgewiesen werden, die hautnahen Proben hatten eine höhere Anreicherung. Im Euterlymphknoten war eine sehr hohe Konzentration festzustellen. Die Versuche zeigten, daß DMSO imstande war, kutan verabreichtes Penicillin fast gleichmäßig im Eutergewebe zu verteilen und es in die Blut- und Lymphbahnen zu schleusen.

KIRSCHMER (20) befaßte sich mit den Resorptionsverhältnissen von Penicillin in DMSO-Lösung bei verschiedenen Penicillindosierungen und unterschiedlicher Menge und Konzentration von DMSO. Die Resorptionshöhe wurde bei den Versuchen an den Penicillinspiegeln in der Milch gemessen. Er stellte dabei fest, daß der Penicillinspiegel mit der Erhöhung der

Penicillinkonzentration bei gleichbleibender DMSO-Konzentration (90 %) ansteigt. Die gleichen Verhältnisse zeigten sich, wenn DMSO als 45 % - 60 %-Lösung mit H₂O oder als 60%iges DMSO mit DMF (N,N-Dimethylformamid) vermischt wurde.

Allgemein war die Höhe der Penicillinspiegel in der Milch von der Dauer der Einwirkung abhängig, er war unabhängig von der Menge der aufgetragenen Lösung einer bestimmten Penicillinkonzentration. Bei der Untersuchung des Eutergewebes kam KIRSCHMER (20) zu ähnlichen Ergebnissen wie WALSER (44), nämlich erhöhte Konzentration von Penicillin in der Nähe der Euterhaut und in Lymphknoten sowie ein nachweisbarer Blut-Serum-Penicillin-Spiegel. Der nach einigen Tagen noch zu beobachtende Penicillinspiegel in der Milch muß nach dem Autor auf einer Depotwirkung der äußeren Haut zurückzuführen sein. Nach KIRSCHMER (20) dringt Penicillin unter der Wirkung von DMSO in 15 Min. ca 10 cm tief in das Eutergewebe ein.

Die penetrationsvermittelnde Wirkung von DMSO für verschiedene Antibiotika an der Euterhaut von gesunden Kühen wurde von ENGELHARDT-HOFMANN (6) beschrieben.

Mit dem Penicillinester Mamyzin konnten mit DMSO hohe Konzentrationen im Euter erreicht werden, die mit Hilfe der Antibiotikakonzentration in der Milch nachgewiesen werden konnten, wogegen mit den anderen geprüften Antibiotika: Aureomycin, Dihydrostreptomycin und Erythromycin auch nach Erhöhung der Dosis keine oder nur eine geringe und kurzfristig nachweisbare Konzentration in der Milch erreicht wurde.

In der Mastitistherapie wurde DMSO von SCHEFFLER (35) verwendet, der beschreibt, daß Mastitiden post partum mit starker ödematöser Schwellung und Schmerzempfindung bei zweimaliger Einreibung mit 75%igem DMSO nach dem Melken schnell zum Abklingen kamen. Ebenfalls stellte er fest, daß

nach der Applikation am Euter mehrere Stunden eine geschmackliche Veränderung der Milch zu bemerken war.

2.1.3.2. Intramammär

Zur intramammären Anwendung von DMSO unternahmen SINGH u. FIREOVED (38) Versuche und stellten fest, daß DMSO, mehrere Tage in hohen Mengen verabreicht, eine Reizwirkung auf das Euter ausübt. Sie instillierten 3 Tage lang, alle 12 Std. 25 ml 99,6%iges DMSO in zwei diagonale Euterviiertel einer Kuh, und stellten sie vor, während und nach der Behandlung unter klinische Beobachtung. Der Zellgehalt aller Viertel wurde über denselben Zeitraum geprüft. Dabei wurde an den vom Experiment betroffenen Vierteln Entzündung, Umfangsvermehrung, starke Erwärmung und zum Teil Verhärtung festgestellt, der Zellgehalt war stark erhöht. Mit diesen Entzündungserscheinungen wies die Milch farbliche Veränderung und Verklumpung auf. Die nicht behandelten Viertel blieben normal, ebenso deren Milch. Die Veränderungen der betroffenen Euterviiertel verschwanden ca. 5 - 6 Tage nach der letzten DMSO-Instillation.

ZIV (45) untersuchte die penetrationsvermittelnde Wirkung von DMSO für Farbstoffe und Antibiotika bei intramammärer Verabreichung. Er instillierte bei zwei Ziegen in die linke Hälfte des Euters 90%iges DMSO und Farbstoff (Kristallviolett bzw. Acriflavin) und bei zwei Kontrolltieren dieselben Farbstoffe mit steriler Kochsalzlösung. Durch kolorimetrische Analyse wurde festgestellt, daß der Farbstoff in der DMSO-Lösung aus der infundierten Hälfte in die nicht infundierte Euterhälfte diffundiert sein mußte. Im Kontrollversuch mit der Kochsalzlösung konnte dies nicht beobachtet werden. Die Relation der aus der behandelten Hälfte ausgeschiedenen Menge Farbstoff zur Zeit zeigte, daß die Ausscheidung des in DMSO gelösten Farbstoffes wesentlich länger andauerte als des in Salzlösung befindlichen, woraus zu schließen ist, daß der Farbstoff mit DMSO stärker im Gewebe "haftet", also tiefer

in das Gewebe eingedrungen sein mußte als mit der Kochsalzlösung.

Auch seine Versuche am Kuheuter zeigten die hohe penetra-tionsvermittelnde Wirkung von DMSO. Er infundierte in sei-ner Versuchsreihe DMSO mit den Antibiotika Dihydrostreptomycin, Neomycinsulfat, Chlortetracyclin, Procain-Penicillin G, Chloramphenicol, Oxytetracyclin und Cloxacillin in das rechte hintere Euterviertel und beobachtete nach kurzer Zeit rela-tiv hohe Antibiotikakonzentrationen in den anderen Vierteln. Er stellte fest, daß die Konzentration im diagonal gelegenen Viertel am geringsten war, was er durch die geringe gegen-seitige Berührungsfläche dieser diagonalen Viertel erklärt und durch die Tatsache, daß die Passage zum Teil durch die zwei benachbarten Viertel führt und es dabei zur vermehrten Ablagerung der Antibiotika in diesen kommt. Bei der Verwen-dung von Salben- und öliger Grundlage konnten die Antibiotika in einzelnen Vierteln nur in Spuren nachgewiesen werden.

Die Versuche zeigten, daß DMSO die Fähigkeit besitzt, andere Stoffe durch das Lig. suspensorium mammae zu schleusen und sie somit nicht nur im infundierten Viertel, sondern im ganzen Euter zu verteilen. Der Autor sieht deshalb in DMSO ein idea-les Vehikel für die Mastitistherapie, weil es in kurzer Zeit Antibiotika in hohen Konzentrationen in das Euterparenchym, in das Gewebe und die gefäßlosen Bereiche des Euters zu brin-gen imstande ist.

BALLARINI (1) verwandte DMSO in der Mastitistherapie. Er be-schrieb die Wirkung einer Kombinationstherapie mit DMSO-Glu-kokortikoid-Antibiotikum bei akuten und chronischen paren-chymatösen Mastitiden von Milchkühen in der Laktationsperiode und während des Trockenstehens. Bei akuten parenchymatösen Colimastitiden wurden insgesamt 136 Euterviertel durch wieder-holte intramammäre Instillationen von 0,25 - 0,50 mg Flume-tason, gelöst in einer 90%igen DMSO-Lösung unter Zugabe von Antibiotikum (Streptomycin und/oder Kanamycin) behandelt. In

95 % der geprüften Fälle wurde ein positives Ergebnis beobachtet, bei den leichteren Fällen zu 100 %. Ein früher Behandlungsbeginn erwies sich als besonders wichtig (möglichst innerhalb von 12 Stunden nach Beobachtung erster klinischer Symptome). Bei Streptokokkenmastitiden wurden 151 Euterviertel (davon 98 von Milchkühen in der Laktation und 53 in der Trockenzeit, 61 akut und 90 chronisch) mit 0,5 - 1 mg Flumetason in einer 90%igen DMSO-Lösung und Penicillin als Antibiotikum behandelt. Bei Thelitis und Cisternitis, durch Streptokokken verursacht, erzielte der Autor mit der Anwendung von Flumetason in 90%iger DMSO-Lösung mit Antibiotika gegenüber Antibiotikum in wässriger Lösung keinen Behandlungsvorteil, ebenso weder bei therapeutischer noch bei prophylaktischer Behandlung von Milchkühen während des Trockenstehens.

2.2. Glukokortikoide

2.2.1. Allgemeines

Glukokortikoide werden aus Cholesterin in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet (MUTSCHLER (27)). Die beiden physiologisch gebildeten Glukokortikoide sind das Kortison und das Hydrokortison (=Kortisol). Die Sekretion von Hydrokortison und Kortison wird durch Kortikotropin (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen angeregt (KUSCHINSKI (25)). Die beiden genannten Glukokortikoide lassen sich von Δ^4 -Pregnen ableiten, beide enthalten sie eine β -ständige Ketolseitenkette an C - 17, ein α, β - ungesättigtes Keton im Ring A, eine Methylgruppe am C - 10 und eine 17- α -Hydroxylgruppe (MUTSCHLER (27)). Das vor dem Kortisol entdeckte Kortison trägt in Position 11 statt einer OH-Gruppe nur einen Sauerstoff. Die meisten Wirkungen der beiden stimmen miteinander überein (FRIMMER (9)). Im Blut sind ca. 95 % des Kortisols an Transkortin, einem α - Globulin, gebunden und dadurch unwirksam. Freies Kortisol wird schnell, bevorzugt in der Leber, durch Reduktion der α, β - ungesättigten Ketongruppierung inaktiviert (MUTSCHLER (27)).

2.2.2. Pharmakologische Eigenschaften

Hydrokortison ist ein lebenswichtiges Hormon, sein Ausfall führt in wenigen Tagen zum Tod. Glukokortikoide haben spezielle pharmakodynamische Wirkungen. Die Anwesenheit von Kortisol hemmt die Glukoseverwertung der peripheren Gewebe und erhöht die Glukoneogenese aus Aminosäuren, wodurch es zu einem verminderten Aufbau von Eiweiß kommt und somit zu einer Verminderung des Eiweißbestandes des Körpers $\longrightarrow$ katabole Wirkung. Durch die vermehrte Zuckerneubildung steigt der Blutzuckerspiegel und die Glykogenbildung in der Leber (KUSCHINSKI (25)), dazu setzt es die Nierenschwelle für Glukose herab. Glukokortikoide verringern die Tätigkeit des lymphatischen Gewebes, wodurch es zu Lymphopenie und Verkleinerung der Lymphozyten kommt $\longrightarrow$ immunsuppressive Wirkung.

Sie senken die Zahl der eosinophilen Granulozyten und erhöhen die Thrombozyten im Blut.

Auch wird der Elektrolyt- und Wasserhaushalt durch Glukokortikoide beeinflusst, Natrium wird retiniert und Kalium vermehrt ausgeschieden (MUTSCHLER (27)). Die Verabreichung von Glukokortikoiden hemmt die Sekretion von kortikotropem Hormon, wodurch es zu einer Atrophie der Nebennierenrinde kommen kann (KUSCHINSKI (25)).

Die therapeutische Bedeutung von Hydrokortison und der aus ihm entwickelten Derivate liegt in ihrer antiphlogistischen, antiallergischen, antirheumatischen und immunsuppressiven Wirkung. Die Beeinflussung des Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels sowie des Mineralhaushaltes ist - außer bei einer Nebenniereninsuffizienz - unerwünscht. Man hat deshalb versucht, durch partialsynthetische Abwandlung der natürlichen Hormone zu einem günstigen Verhältnis von erwünschten zu nichterwünschten Effekten zu kommen. Der wichtigste Schritt dafür war die Einführung einer Doppelbindung zwischen C - 1 und C - 2 durch mikrobiologische Dehydrierung. Es wurde dadurch aus Kortisol das Prednisolon und aus Kortison das Prednison gewonnen. Beide Derivate sind ca. viermal antiphlogistisch wirksamer als Kortisol.

Eine weitere Wirkungssteigerung kann durch zusätzliche Einführung von Methyl- und Hydroxylgruppen bzw. von Halogen an verschiedenen Orten des Steroidgerüsts erreicht werden. Auch wird durch solche Substanzen der Natrium- und Kaliumhaushalt kaum beeinflusst.

Die in der Therapie wichtigsten Glukokortikoide sind nach MUTSCHLER (27):

Relative antiphlogistische
Wirksamkeit
(Kortisol = 1)

Kortison	0,8
Hydrokortison (Kortisol)	1
Prednisolon	4
Prednison	4
Triamcinolon	5
Methylprednisolon	5
Paramethason	10
Dexamethason	ca. 25
Betamethason	ca. 25
Flumetason	> 40

2.2.3. Verwendung von Glukokortikoiden bei der Mastitis.

Über die Verwendung von Glukokortikoiden bei Erkrankung des Euters sind die Meinungen und die Versuchsergebnisse verschiedener Autoren sehr unterschiedlich. VALLEJA (43) berichtet über eine sehr gute Verwendungsmöglichkeit von Prednisolon, das bei der Rindermastitis und bei Euterödemen durch seine entzündungswidrigen, antiallergischen und antistress Eigenschaften eine hervorragende therapeutische Ergänzung bietet. Es erlaubt auch eine bessere Verteilung der Antibiotika und Chemotherapeutika im Körper, weil die Durchlässigkeit der Gewebe aufrecht erhalten wird. Nach seiner Auffassung ist es bei der Behandlung akuter entzündlicher Zustände des Euters, verursacht durch Stöße, Milchverhaltung, Abkühlungen, toxische Zustände oder Hypersensibilität angezeigt.

Auch BRANDER u. PUGH (4) schreiben den Kortikosteroiden bei Mastitis in Verbindung mit der Antibiotikatherapie eine nützliche Wirkung zu, besonders bei der Staphylokokken- und Corynebakterien-Mastitis, 'wenn schnelle Fibrosis der Behandlung entgegenwirkt.

BELLANI (3) berichtet über den mäßigen klinischen Erfolg bei 20 Kühen mit Euterödemen, welche mit Prednisolon oder Dexamethason behandelt wurden, nur bei der Hälfte der Patienten wurde Besserung beobachtet, bei den mit Dexamethason behandelten Tieren zeigte sich Hypogalaktie. Zu demselben Ergebnis kommen BALLARINI u. Mitarb. (2) nach Anwendung hoher Dosen von Flumetason. Nach ihnen soll die

Hypogalaktie eine Folge von Stoffwechselstörungen sein,
welche durch das Kortikosteroid verursacht wurde.

2.2.3.1. Intramammär

Von CARROLL u. Mitarb. (5) wurde bei experimentellen Untersuchungen über die coliforme Mastitis die mögliche entzündungswidrige Wirkung von 9- α -Fluoroprednisolon-Acetat auf Leukozyteninfiltration geprüft. Dosen von 500 mg gleichzeitig mit 1 Mill. Keime intramammär appliziert oder von dreimal 200 mg (die letzte Gabe mit 4 Mill. Keimen) vermochten die Leukozyteninfiltration nicht zu hemmen oder zu verzögern. Die mit Glukokortikoid vorbehandelten Viertel entwickelten sogar höhere Leukozytenzahlen als die nicht vorbehandelten. Bei ihre Beobachtungen stellten sie lediglich eine Minderung der lokalen ödematösen Euterschwellung fest.

SWARBRICK (41) versuchte mit einer Antibiotika-Kortikoid-Kombination eine verbesserte intramammäre Mastitistherapie zu erzielen. In seinen Versuchen wurden Kühe mit Mastitis in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt, von denen die eine Antibiotika und Kortikosteroid, die andere nur Antibiotika erhielten. Es zeigte sich, daß der Zusatz von Kortikosteroiden keine günstige Wirkung auf den Heilungsverlauf hatte, daß im Gegenteil die Heilungsrate bei den Tieren mit ausschließlicher Antibiotikatherapie höher lag. Auch TIBURCY (42) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Er unternahm bei 197 Kühen an 413 erkrankten Eutervierteln Behandlungsversuche mit Kombinationspräparaten, bestehend aus Novocain, Penicillin, Neomycin und Prednisolon in verschiedener Zusammensetzung. Die Behandlungserfolge bei Prednisolonzusatz waren schlechter als die ohne Prednisolonzusatz, auch wirkte das Kortikoid weder bakteriostatisch noch bakterizid und schien die Abwehrvorgänge im Euter eher zu hemmen.

KELLER u. BOLLER (19) konnten die Heilung akuter und chronischer Mastitiden bei Versuchen mit "Remusin" (einer sulfonamid-, penicillin-, streptomycinhaltigen Eutersalbe) mit Prednisolonacetatzusatz gegenüber reiner Remusinsalbe als Vergleich nicht beschleunigen.

Im Gegensatz zu den oben angeführten Autoren konnten MONTI u.

RAGNI (26) durch Instillation von Prednisolon-Penicillin-Dihydrostreptomycin im Euter einen prompten Rückgang der lokalen klinischen Symptome einer Streptokokkenmastitis erreichen. Sie beobachteten auch eine schnelle quantitative und qualitative Normalisierung der Milch. Auch FOLEY (8) konnte eine Besserung der akuten Mastitis mit Glukokortikoidzusatz in der Therapie feststellen. Er bemerkte, daß übliche Mastitispräparate durch eigene Toxizität oder Hypotonie Entzündungserscheinungen hervorrufen können, die durch Prednisolon-Acetat-Zusatz im Kombinationspräparat kupiert werden. Er erzielte mit dem Präparat "Metibiotic" (4 mg Prednisolon-Acetat, 3×10^5 I.E. Procain-Penicillin, 300 mg Dihydrostreptomycinsulfat pro Tube) gute Erfolge bei der Mastitisbehandlung. Eine wichtige Nebenwirkung von Glukokortikoiden stellten GINDELE u. Mitarb. (10) fest: Unter 102 an Mastitis erkrankten Kühen wurde bei 15 Tieren nach einer intramammären Behandlung mit Glukokortikoiden und Antibiotika eine Fehlgeburt ausgelöst, bzw. die Geburt eingeleitet. Bei zwölf Tieren wurden in diesem Zusammenhang Retentiones secundinarum festgestellt. Die Empfindlichkeit der Kühe gegen die intramammäre Applikation von Dexamethason steigt mit zunehmender Gravidität an.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Material

Die Untersuchungen wurden in einem Praxisgebiet des niederbayerischen Hügellandes durchgeführt, in dem ganzjährige Stallhaltung vorherrscht. Nur wenige Betriebe gehen im Frühjahr auf Weidegang über. Die stallhygienischen Verhältnisse der Betriebe reichen von schlecht über mittelmäßig bis gut, wobei in etwa 25 % der Betriebe die Hygiene als schlecht zu bezeichnen ist. In fast allen Betrieben wird maschinell gemolken. Die Größe der in die Untersuchungen einbezogenen Bestände liegt bei durchschnittlich 10 - 15 Kühen.

Die Behandlungsversuche wurden an Kühen mit akuten parenchymatösen Mastitiden (Mastitis acuta gravis) durchgeführt. Es handelte sich dabei um Tiere mit klinischen Entzündungssymptomen des Euters (Euterviertel geschwollen, heiß, schmerzhaft, Milch grobsinnlich verändert), stark reduzierter Milchleistung und gestörtem Allgemeinbefinden.

In der Zeit von Oktober 1971 bis Juli 1972 konnten insgesamt 105 Fälle in die Untersuchungen einbezogen werden. 48 der akuten Mastitiden traten in den Monaten Oktober bis Dezember auf, 28 Mastitiden in den Monaten Januar bis März und 29 Erkrankungen in der Zeit von April bis Juni. 91 der 105 Kühe gehörten der Rasse Deutsches Fleckvieh an, der Rest verteilt sich auf die Rassen Deutsche Schwarzbunte, Deutsche Rotbunte, Deutsches Braunvieh und Kreuzungen zwischen den genannten Rassen.

48 Kühe standen in der 1. oder 2. Laktation, 26 Kühe in der 3. oder 4. Laktation, 22 Kühe in der 5. oder 6. Laktation, 9 Kühe hatten ein Laktationsalter von mehr als 6 Laktationen.

Die Tagesmilchleistung vor der Erkrankung lag bei 2 Kühen bei 10 kg, bei 49 Kühen zwischen 10 und 15 kg, bei 43 Kühen zwischen 16 und 20 kg, bei 6 Kühen zwischen 21 und 25 kg und bei 5 Kühen über 25 kg. Die letzte Geburt lag bei 54 Kühen weniger als 3 Monate, bei 27 Kühen 3 - 6 Monate und bei 24 Kühen mehr als 6 Monate zurück. Von den Patienten waren nach Vorbericht 68 erstmalig an akuter Mastitis erkrankt, während 37 Kühe früher schon einmal an akuter Mastitis gelitten hatten.

In 16 Fällen war das rechte Vorderviertel, in 19 Fällen das linke Vorderviertel, in 35 Fällen das rechte Hinterviertel und in 39 Fällen das linke Hinterviertel von der akuten Mastitis betroffen. Bei 4 Kühen waren je 2 Euterviertel beteiligt.

3.1.2. Methode:

In der Reihenfolge des Erhebungsbogens (siehe Seite 28) wurden festgehalten: Buchstaben-Code des Präparates, Erkrankungsdatum, Name und Anschrift des Besitzers sowie Ohrmarkennummer der Kuh, Rasse, Alter, Gewicht, Laktation, letzter Geburtstermin, Milchleistung vor der Erkrankung sowie frühere Mastitiserkrankungen des Tieres.

Bei der sich anschließenden Aufnahmeuntersuchung wurde das Allgemeinbefinden des Patienten je nach Zustand als schlecht, mäßig oder gut eingestuft, die Körpertemperatur rektal in ° Celsius gemessen und das erkrankte Viertel eingetragen. Die örtlichen Symptome wurden nach Adspektion und Palpation je nach Fall in stark, mäßig oder gering unterschieden. Das Sekret wurde nach Probenentnahme in einer Melkschale nach Farbe, Konsistenz und Beimengungen als normal, wässrig, blutig, flockig oder rahmig-eitrig klassifiziert. Anschließend wurde der Schalm-Mastitis-Test durchgeführt, wobei "-" einem normalen, "1" einem leicht erhöhten, "2" einem stark erhöhten und "3" einem sehr stark erhöhten Zellgehalt entsprachen. Nachfolgend wurden Viertelgemelksproben aller Euterviertel möglichst ste-

Lfd. Nr. _____ Präparat (Buchstaben-Code) _____ Datum _____
Besitzer _____ Anschrift _____
Kuh _____ Rasse _____ Alter _____ Gewicht _____
Laktation Nr. _____ letzter Geburtstermin _____
Milchleistung vor d. Erkrankung _____ kg. früher Mastitis _____

Aufnahmeuntersuchung und erste Behandlung (Tag 0)

Allgemeinbefinden: schlecht/mäßig/gut/Körpertemperatur _____
erkranktes Viertel: A B C D örtl. Symptome: stark/mäßig/gering
Sekret: normal/wässrig/blutig/flockig/rahmig-eitrig

Milchleistung an diesem Tag _____ kg. bakt. Befund _____
Schalmtest _____
Behandlung _____

Verlaufsuntersuchungen

am Tag 9: Anzahl der Behandlungen allgemein _____ intramammär _____
Anzahl der DMSO-Behandlungen _____
Allgemeinbefinden schlecht/mäßig/gut/Temperatur _____
Euter Symptome stark/mäßig/gering/fehlend
Sekret normal/wässrig/blutig/flockig/rahmig-eitrig

Milchleistung _____ kg bakt. Befund _____
Schalmtest _____
Völliges Verschwinden klinischer Symptome
nach wieviel Tagen _____

am Tag 14: Milchleistung _____ kg Schalmtest _____
bakt. Befund _____

am Tag 21: Milchleistung _____ kg Schalmtest _____
bakt. Befund _____

Bemerkungen: _____

ril entnommen und zum Rindergesundheitsdienst, Außenstelle Landshut, zur bakteriologischen und zytologischen Untersuchung gesandt.

Am 9. Tag nach der Aufnahmeuntersuchung wurde die erste Verlaufsuntersuchung durchgeführt, welche die Anzahl der allgemeinen, der intramammären und der Zusatzbehandlungen erfaßte sowie das Allgemeinbefinden, die Temperatur (rektal gemessen), die Eutersymptome und die Konsistenz des Sekretes nach dem Einstufungsmuster der Aufnahmeuntersuchung. Gleichzeitig wurde vom Besitzer die Milchleistung der Kuh am Tag nach der Erkrankung und am 9. Tag erfragt, ebenso, nach wieviel Tagen das Verschwinden der klinischen Symptome zu beobachten war. Nach Durchführung des Schalmtestes wurden wiederum Viertelgemelksproben aller Euterviiertel entnommen, die zur bakt. Untersuchung gesandt wurden. Am 14. und am 21. Tag nach der Erstuntersuchung wurde nochmals die zu diesem Zeitpunkt bestehende Milchleistung registriert, der Schalmtest durchgeführt und Milchproben zur bakteriologischen Untersuchung entnommen.

Bei allen Tieren wurde die gleiche Standardtherapie durchgeführt: Bei der ersten Behandlung wurden 20 V.E. Oxytocin und 120 ml Sulfadimerazin 35 % i.v. verabreicht. Dazu wurden als lokale Therapie 30 mg Prednisolon gemischt mit 600 000 I.E. Procain-Penicillin G + 600 mg Dihydrostreptomycin-Base in das erkrankte Euterviiertel instilliert.

Bei der Nachbehandlung am folgenden Tag bekamen die Patienten Oxytocin i.v., Prednisolon und Penicillin-Streptomycin intramammär in der gleichen Dosierung wie am Vortage. Am 3. und 4. Tag wurden die Tiere vom Besitzer mit einem Injektor Tardomyx[®]el-L-Salbe-Bayer (Verreibung von 100 000 I.E. N,N'-Dibenzyl-aethylendiamin-di-Penicillin G, 100 000 I.E. Penicillin-G-Kalium und 500 mg Chloramphenicol in 7,5 g neutraler Salbengrundlage) intramammär nachbehandelt.

In 7 Fällen mußte wegen mäßigen Therapieerfolges mit der Standardtherapie eine zusätzliche Therapie unternommen werden, das heißt, es war eine mehrmalige Sulfadimerazin-Gabe oder (und) eine mehrmalige Prednisolon-Penicillin-Instillation notwendig.

Als Zusatztherapie, deren Wirkung zu untersuchen die Versuche galten, wurde bei der ersten Behandlung und bei der ersten Nachbehandlung nach der Prednisolon-Penicillinstreptomycin-Instillation 15 ml des Versuchspräparates* in das erkrankte Euterviertel infundiert.

Die Untersuchungen waren als doppelter Blindversuch angelegt. Bei den Versuchspräparaten handelte es sich um das wirksame Präparat (90%ige Lösung von DMSO mit 0,005 % Flumetason) und um ein Placebo-Präparat (10%ige DMSO-Lösung), die in der gleichen Abfüllung durch die Buchstaben A, C, F, G, M, P, Q, S, W, X gekennzeichnet waren. Die Präparate wurden in der nach der Randomisierungstafel (siehe Seite 31) festgelegten Reihenfolge verwendet. Der Buchstabencode wurde erst nach Abschluß der Versuche zur Auswertung bekanntgegeben: bei den Präparaten mit dem Buchstaben A, C, G, P, X handelte es sich um das wirksame DMSO-Präparat, bei F, M, Q, S, W um das Placebo-Präparat.

* Die Versuchspräparate wurden freundlicherweise von der Firma Grünenthal zur Verfügung gestellt.

Randomisierungs-Tabelle

Reihen- folge Nr.	Besitzer, Ort	Kuh Ohrm. Nr.	Ge- wicht kg	Präparat Buchst. Code
1	Hans Mayer, Bruck	669 686	550	X
2				C
3				P
4				A
5				G
6				W
7				F
8				S
9				M
10				Q
11				P
12				A
13				S
14				C
15				M
16				W
17				Q
18				X
19				F
20				G
21				X
22				M
23				F
24				C
25				Q

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Ausgangslage

3.2.1.1. Einordnung aller an Mastitis erkrankten Tiere

Tabelle 1

		Anzahl der Kühe	
		Versuch	Placebo
<u>Alter:</u>	über 5 Jahre	26	23
	bis 5 Jahre	27	29
<u>Laktation:</u>	1. - 2.	23	25
	3. - 4.	17	9
	5. - 6.	7	15
	>6.	6	3
<u>Gewicht:</u>	- 500 kg	20	24
	>500 kg	33	28
<u>Milchleistung:</u>	10 l	-	2
	10 - 15 l	25	24
	16 - 20 l	22	21
	21 - 25 l	3	3
	>25 l	3	2
<u>Geburt:</u>	- vor 2 Wo	1	6
	2 Wo - 3 Mo	24	23
	3 Mo - 6 Mo	17	10
	>6 Mo	11	13
<u>Früher Mastitis:</u>	ja	13	24
	nein	40	28

Die Tabelle zeigt die Anzahl der mit dem Versuchspräparat und mit dem Placebopräparat behandelten Mastitispatienten. Die einzelnen Fälle sind in die Altersstufen bis 5 Jahre und über 5 Jahre aufgeteilt, in das Laktationsjahr, die Gewichtsklasse bis 500 kg und über 500 kg und in die Milchleistungsgruppe. Weiter wurden die am Krankheitsgeschehen beteiligten Tiere nach der Zeit bis zur letzten Geburt eingeteilt in die Zeiträume bis vor 2 Wochen, 2 Wochen bis 3 Monate, 3 Monate bis 6 Monate und über 6 Monate. Es wurde ferner unterschieden nach Tieren, die früher schon an Mastitis erkrankt waren und solchen, die früher noch nicht erkrankt waren.

3.2.1.2. Aufnahmebefund aller Patienten.

Tabelle 2

		Anzahl der Kühe	
		Versuch	Placebo
<u>Allgemeinbefinden:</u>	schlecht	30	27
	mäßig	19	22
	gut	4	3
<u>erkranktes Viertel:</u>	A	6	10
	B	18	17
	C	10	9
	D	19	20
<u>örtliche Symptome:</u>	stark	40	39
	mäßig	13	17
	gering	-	-
<u>verminderte Milchleistung:</u>	stark	40	26
	mittel	11	22
	leicht	2	4
<u>Sekret:</u>	normal	7	6
	wässrig	6	2
	blutig	2	1
	flockig	19	11
	rahmig	19	36
<u>Bakt. Befund:</u>	E. coli	30	35
	sonstige	23	21

In Tabelle 2 sind die Befunde der Aufnahmeuntersuchung dargelegt. Dabei wird das Allgemeinbefinden der Patienten unter "schlecht", "mäßig" oder "gut" eingeordnet. Es wird weiter die Beteiligung der einzelnen Euterviertel am Krankheitsgeschehen ausgewiesen und die Fälle nach den örtlichen Symptomen der erkrankten Drüsenviertel in "stark", "mäßig" oder "gering" eingeteilt. Tiere, bei denen die Milchleistung um $\frac{2}{3}$ herabgesetzt war, wurden als "stark" -, bei der Verminderung des Milchvolumens um $\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$ als "mittel" - und bei $\frac{1}{3}$ herabgesetzter Milchleistung bei "leicht verminderter Milchleistung" eingestuft. Das veränderte Gemelk der erkrankten Viertel wurde je nach Konsistenz und Aussehen als "normal", "wässrig", "blutig", "flockig" oder "rahmig" bezeichnet.

Am Schluß der Tabelle wird angeführt, wieviele Tiere an E. coli erkrankt waren und bei wievielen Tieren die Mastitis-erkrankung durch sonstige Erreger verursacht wurde. Diese sonstigen Erreger wurden gegenüber den durch E. coli verursachten Erkrankungen zusammengefaßt beurteilt, weil wegen zu geringer Anzahl dieser Fälle eine gesonderte Auswertung nicht möglich ist.

Die Beteiligung von E. coli und der übrigen Erregerarten ist in der Tabelle 3 aufgeführt.

3.2.1.3. Beteiligung der Erregerarten

Tabelle 3

Erreger	Beteiligung	%
E. coli	65	58,0
Streptokokken	17	15,2
Mikrokokken	10	8,9
Staphylokokken	3	2,7
undifferenzierte Stäbchen	1	0,9
Pseudomonas	1	0,9
Hefen	1	0,9
bakteriologisch negativ	14	12,5

Die am Krankheitsgeschehen beteiligten Erregerarten sind in Tabelle 3 erwähnt. Am häufigsten wurde E. coli mit 58 % als Erreger ermittelt. Streptokokken liegen mit 15,2 % an zweiter Stelle, weiter folgen Mikrokokken mit 8,9 %, Staphylokokken mit 2,7 % und undifferenzierbare Stäbchen, Pseudomonas und Hefen mit je einem Fall zu je 0,9 %. In 14 Fällen, entsprechend 12,5 %, war der bakteriologische Befund negativ.

3.2.2. Heilungsverlauf

3.2.2.1. Anzahl geheimer und nichtgeheimer Fälle

3.2.2.1.1. Gesamte Fälle

Tabelle 4

	<u>Anzahl der Fälle</u>	
	<u>Versuch</u>	<u>Placebo</u>
Gesamt	53	56
<u>Rückkehr zur vollen Milchleistung:</u>		
bis zum 21. Tag	35	43
nach dem 21. Tag	18	13
<u>Verschwinden klinischer Symptome</u>		
bis zum 21. Tag	50	56
nach dem 21. Tag	3	-
<u>Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund</u>		
bis zum 21. Tag	42	46
nach dem 21. Tag	3	4
<u>Normalisierung des Zellgehaltes</u>		
bis zum 21. Tag	37	43
nach dem 21. Tag	16	13
mehr Behandlungen	5	2
Versuchsabbruch	2	1

Mehr Allgemein- und Lokalbehandlungen als das Behandlungsschema vorsah mußten wegen verzögerter oder fehlender Heilungsbereitschaft bei 5 Versuchskühen und 3 Placebokühen durchgeführt werden.

Versuchsabbruch durch Notschlachtung oder Verkauf erfolgte 2 mal nach Versuchspräparat- und 1 mal nach Placebopräparatbehandlung. Genauere Differenzierung der beiden letzten Tabellenspalten erfolgt im Abschnitt "Erkrankung mit E. coli."

3.2.2.1.2. E. coli-Fälle

Erkrankungen mit E. coli

Tabelle 5

	<u>Anzahl der Fälle</u>	
	<u>Versuch</u>	<u>Placebo</u>
	30	35
<u>Rückkehr zur vollen Milchleistung</u>		
bis zum 21. Tag	20	24
nach dem 21. Tag	10	11
<u>Verschwinden klinischer Symptome</u>		
bis zum 21. Tag	29	35
nach dem 21. Tag	1	-
<u>Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund</u>		
bis zum 21. Tag	27	31
nach dem 21. Tag	3	4
<u>Normalisierung des Zellgehaltes</u>		
bis zum 21. Tag	18	27
nach dem 21. Tag	12	8
mehr Behandlungen	3	2
Versuchsabbruch	2	1

Von den erkrankten Tieren, bei denen durch bakteriologische Untersuchung *E. coli* als Erreger festgestellt wurde, sind 30 Fälle mit Versuchspräparat und 35 Fälle mit Placebopräparat behandelt worden, wie Tabelle 5 zeigt.

Die Rückkehr zur vollen Milchleistung bis zum 21. Tag war bei Versuch 30 mal, bei Placebo 24 mal erreicht. Keine volle Milchleistung bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes wurde 10 mal bei Versuch und 11 mal bei Placebo registriert.

Das Verschwinden klinischer Symptome der Mastitiserkrankung, verursacht durch *E. coli*, wurde bei 29 Versuchspatienten und bei 35 Placebopatienten innerhalb von 3 Wochen beobachtet, bei einem Versuchspatienten war dieses noch nicht der Fall.

Die Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund erreichten 27 Versuchs- und 31 Placebotiere innerhalb der Beobachtungszeit. Bei 3 Versuchs- und 4 Placebopatienten war der bakteriologische Befund (*E. coli*) am Ende dieser Zeit noch positiv.

Bei 18 Versuchs- und 27 Placebotieren war der Zellgehalt am 21. Tag wieder normal, bei 12 Versuchs- und 8 Placebotieren noch nicht. Bei 3 mit Versuchspräparat behandelten Tieren waren wegen schlechter Heilung mehr Behandlungen nötig als die Standardtherapie dieser Versuche vorsah, ebenso bei 2 placebobehandelten Tieren. Der Versuch wurde bei 2 mit dem Versuchspräparat behandelten Tieren und bei einem mit dem Placebopräparat behandelten Tier abgebrochen. Bei den beiden Erstgenannten erfolgte der Abbruch durch Schlachtung; die Mastitiserkrankung des einen Tieres wurde durch eine Zitzenverletzung verursacht, die schlechte Heilungstendenz zeigte und aus diesem Grunde zur Schlachtung führte, bei dem anderen Tier wurde die Schlachtung herbeigeführt, weil neben der Mastitiserkrankung eine puerperale, persistierende Hypokalzämie und ein hochgradiger Leberschaden das Krankheitsgeschehen verschlechterten. Bei dem placebobe-

handelten Tier wurde der Versuch abgebrochen, weil der Besitzer das Tier während des Beobachtungszeitraumes verkaufte, die Mastitiserkrankung war dabei unerheblich.

3.2.2.1.3. Sonstige Fälle

Erkrankungen mit anderen Erregern als E. coli:

Tabelle 6

	<u>Anzahl der Fälle</u>	
	<u>Versuch</u>	<u>Placebo</u>
	23	21
<u>Rückkehr zur vollen Milchleistung</u>		
bis zum 21. Tag	15	19
nach dem 21. Tag	8	2
<u>Verschwinden klinischer Symptome</u>		
bis zum 21. Tag	21	21
nach dem 21. Tag	2	-
<u>Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund</u>		
bis zum 21. Tag	15	15
nach dem 21. Tag	-	-
<u>Normalisierung des Zellgehaltes</u>		
bis zum 21. Tag	19	16
nach dem 21. Tag	4	5
mehr Behandlungen	2	-
Versuchsabbruch	-	-

Die Erkrankungen, die durch andere Bakterienarten als E. coli verursacht waren, wurden für die Auswertung wegen zu geringer Anzahl an Fällen in einer Gruppe zusammengefaßt. Bei den "andere Erreger" der Tabelle 6 handelt es sich um Streptokokken, Mikrokokken, Staphylokokken, undifferenzierte Stäbchen, Pseudomonas, Hefen und bakteriologisch negative Fälle. Bei der Therapie dieser Patienten wurde 23 mal das Versuchspräparat und 21 mal das Placebopräparat angewandt.

Die Rückkehr zur normalen Milchleistung innerhalb von 21 Tagen nach der Erkrankung war bei 15 Versuchspräparat-Tieren und bei 19 Placebopräparat-Tieren abgeschlossen, innerhalb dieses Zeitraumes waren 8 Versuchspräparat-Tiere und 2 Placebopräparat-Tiere noch nicht zur normalen Milchleistung zurückgekehrt.

Das Verschwinden der klinischen Symptome wurde bei je 21 Tieren beider Untersuchungsgruppen erreicht, bei zwei Tieren mit Versuchsmedikamentbehandlung konnte dieses bis zum 21. Tag nicht beobachtet werden.

Der bakteriologische Befund der untersuchten Milchproben war bei je 15 Tieren der beiden Gruppen am 21. Tag negativ. In diesen Zahlen sind die bei der Erstuntersuchung bakteriologisch negativen Tiere nicht enthalten.

Der Zellgehalt war bis zum 21. Tag 19 mal bei Versuch und 16 mal bei Placebo wieder normalisiert, ohne Normalwert blieben 4 und 5 Patienten.

Mehr Behandlungen waren bei 2 mit dem Versuchspräparat behandelten Tieren nötig.

Es erfolgte kein Versuchsabbruch.

3.2.2.2. Statistische Auswertung

der Fälle, die bis zum 21. Tag nach der Erkrankung ausgeheilt waren.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels des t-Testes (nach Student). Für die einzelnen Bewertungskriterien: Rückkehr zur vollen Milchleistung, Verschwinden klinischer Symptome, Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund und Normalisierung des Zellgehaltes wurde der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$ der jeweiligen Heilungs- bzw. Normalisierungsdauer der einzelnen Fälle in Tagen ermittelt, ebenso die Standardabweichung s . Die Anzahl der Untersuchungen ist n . Die Werte n , $\bar{x}$, und s von mit Versuchspräparat und Placebopräparat behandelten Fällen werden miteinander durch den t-Test verglichen, um signifikante Unterschiede festzustellen, falls solche vorhanden sind. Als Grenze für die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha = 0,05$ gewählt.

3.2.2.2.1. Gesamte Fälle

Statistische Auswertung aller Fälle mit dem t-Test

Tabelle 7

	Versuch	Placebo
1. Rückkehr zur vollen Milchleistung (in Tagen)	n = 35 $\bar{x} = 12,1$ s = 4,58	n = 43 $\bar{x} = 11,0$ s = 3,77
2. Verschwinden klinischer Symptome (in Tagen)	n = 50 $\bar{x} = 3,5$ s = 2,44	n = 56 $\bar{x} = 3,1$ s = 1,96
3. Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund (in Tagen)	n = 42 $\bar{x} = 10,2$ s = 2,95	n = 46 $\bar{x} = 10,9$ s = 3,41
4. Normalisierung des Zellgehaltes (in Tagen)	n = 37 $\bar{x} = 13,1$ s = 3,95	n = 43 $\bar{x} = 13,1$ s = 4,45

t-Test

zu 1.: $t = 0,09 < t_{FG = 76; \alpha = 0,05} = 2,00$

zu 2.: $t = 0,97 < t_{FG = 104; \alpha = 0,05} = 1,98$

zu 3.: $t = -1,11 < t_{FG = 86; \alpha = 0,05} = 1,98$

zu 4.: $t = -0,04 < t_{FG = 78; \alpha = 0,05} = 1,99$

Nach dem t-Test ergibt sich bei der Gesamtheit der Fälle bezüglich der Rückkehr zur vollen Milchleistung, dem Verschwinden der klinischen Symptome, der Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund und der Normalisierung des Zellgehaltes kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die mit Versuchspräparat und denen, die mit dem Placebopräparat behandelt wurden.

3.2.2.2.2. E. coli-Fälle

Statistische Auswertung der an E. coli erkrankten Fälle mit dem t-Test.

Tabelle 8

	Versuch	Placebo
1. Rückkehr zur vollen Milchleistung (in Tagen)	n = 20 $\bar{x} = 13,0$ s = 5,13	n = 24 $\bar{x} = 11,4$ s = 3,19
2. Verschwinden klinischer Symptome (in Tagen)	n = 29 $\bar{x} = 4,1$ s = 3,43	n = 35 $\bar{x} = 2,8$ s = 1,23
3. Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund (in Tagen)	n = 27 $\bar{x} = 10,4$ s = 3,43	n = 31 $\bar{x} = 10,9$ s = 3,42
4. Normalisierung des Zellgehaltes (in Tagen)	n = 18 $\bar{x} = 13,1$ s = 3,71	n = 27 $\bar{x} = 13,3$ s = 4,73

t-Test

zu 1.: $t = 1,275 < t_{FG} = 42; \alpha = 0,05; = 2,02$

zu 2.: $t = 1,99 < t_{FG} = 62; \alpha = 0,05; = 2,0$

zu 3.: $t = -0,51 < t_{FG} = 56; \alpha = 0,05; = 2,01$

zu 4.: $t = -0,18 < t_{FG} = 43; \alpha = 0,05; = 2,02$

Bei den an E. coli erkrankten Tieren ergibt sich nach dem t-Test bezüglich der Rückkehr zur vollen Milchleistung, dem Verschwinden der klinischen Symptome, der Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund und der Normalisierung des Zellgehaltes zwischen den beiden Präparaten kein signifikanter Unterschied.

3.2.2.2.3. Sonstige Fälle

Statistische Auswertung der nicht durch E. coli verursachten Mastitiden mit dem t-Test

Tabelle 9

	Versuch	Placebo
1. Rückkehr zur vollen Milchleistung (in Tagen)	n = 15 $\bar{x} = 11,1$ s = 3,7	n = 19 $\bar{x} = 12,7$ s = 4,4
2. Verschwinden klinischer Symptome (in Tagen)	n = 21 $\bar{x} = 3,2$ s = 1,7	n = 21 $\bar{x} = 3,0$ s = 1,5
3. Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund (in Tagen)	n = 15 $\bar{x} = 9,7$ s = 1,8	n = 15 $\bar{x} = 10,8$ s = 3,5
4. Normalisierung des Zellgehaltes (in Tagen)	n = 19 $\bar{x} = 13,0$ s = 4,3	n = 16 $\bar{x} = 12,7$ s = 4

t-Test

zu 1.: $t = -1,17 < t_{FG} = 32; \alpha = 0,05; = 2,04$

zu 2.: $t = -0,31 < t_{FG} = 40; \alpha = 0,05; = 2,02$

zu 3.: $t = -1,20 < t_{FG} = 28; \alpha = 0,05; = 2,048$

zu 4.: $t = 0,22 < t_{FG} = 33; \alpha = 0,05; = 2,04$

Zwischen dem Versuchspräparat und dem Placebopräparat ergibt sich bei den Mastitiden ohne E. coli-Befund bezüglich der aufgeführten Kriterien kein signifikanter Unterschied. Die getesteten Werte liegen im Bereich der Zufälligkeit.

3.2.2.2.4. Schalmtestwerte

Für die Auswertung des Schalmtestes wurde bei jedem einzelnen Fall die Differenz des Schalmtestwertes vom 0. Tag bis zum 9. Tag errechnet, und der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$ mit der Standardabweichung s aller Differenzwerte bei den Versuchspräparat behandelten Fällen sowie bei den Placebopräparat behandelten Fällen gebildet. Beide Werte wurden anschließend mit dem t-Test untersucht. In gleicher Weise wurde mit den Differenzwerten der Schalmtestzahlen vom 9. Tag bis 14. Tag und vom 14. Tag bis 21. Tag verfahren. Es sollte dabei festgestellt werden, ob bei einer der beiden Gruppen eine signifikant verbesserte Heilung anhand dieses Kriteriums zu beobachten ist. Als Grenze für die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha = 0,05$ gewählt.

E. coli-Mastitiden: Versuch - Placebo

t-Test:

Differenz 0. - 9. Tag: $t = 0,627 < t_{FG = 64; \alpha = 0,05} = 2,00$

Differenz 9. - 14. Tag: $t = 0,066 < t_{FG = 50; \alpha = 0,05} = 2,01$

Differenz 14. - 21. Tag: $t = 1,019 < t_{FG = 39; \alpha = 0,05} = 2,02$

Bei keinem der Fälle kann ein signifikanter Unterschied zwischen Versuchspräparat und Placebopräparat bezüglich der Verbesserung der Schalmtestwerte beobachtet werden.

Mastitiden durch andere Erreger als E. coli:

Versuch - Placebo

t-Test

Differenz 0. - 9. Tag: $t = 0,035 < t_{FG=40; \alpha=0,05} = 2,02$

Differenz 9. - 14. Tag: $t = -0,761 < t_{FG=32; \alpha=0,05} = 2,04$

Differenz 14. - 21. Tag: $t = 0,891 < t_{FG=25; \alpha=0,05} = 2,06$

Auch bei den durch andere Erreger als E. coli verursachten Mastitiserkrankungen ist keine signifikante Verbesserung der Schalmtestwerte zwischen Versuchspräparat- und Placebo-präparatfällen festzustellen.

4. DISKUSSION

Dem DMSO wird eine besonders hohe Penetrationsfähigkeit und eine penetrationsvermittelnde Wirkung für andere Stoffe zugeschrieben. Wegen dieser Eigenschaften müßte es möglich sein, Antibiotika und Chemotherapeutika durch verbesserte Verteilung in schlecht durchdringbaren Geweben und schwer erreichbaren Körperregionen wirksamer in der Therapie der akuten Mastitis einzusetzen.

Daneben ist von Interesse, ob außer dieser DMSO-induzierten Durchdringung der Gewebe auch eine bessere Verteilung der Antibiotika im Zusammenwirken mit Kortikoiden zu erreichen ist. Das durch entzündliche Schwellung veränderte Milchdrüsenparenchym und die durch Detritusmassen verlegten Milchgänge erschweren eine Verteilung der Medikamente im Euter bei akuten Mastitiden. Bei einer diazellulären Gewebsthroughdringung von Kortikoiden mit Hilfe von DMSO müßte eine optimale Verteilung im entzündeten Gewebe möglich sein, wodurch sich die anti-phlogistische Wirkung von Kortikoiden besonders positiv auf den Heilungsprozess auswirken müßte. Durch die schnelle Abschwellung des veränderten Gewebes und die wiedergewonnene freie Passierbarkeit des Milchgangsystems könnte möglicherweise auch eine bessere Verteilung der Antibiotika im Eutergewebe erreicht werden, was die lokalen Therapiemöglichkeiten merkbar beeinflussen könnte.

Der Wert von Glukokortikoiden bei der intramammären Behandlung akuter Mastitiden wird im vorliegenden Schrifttum unterschiedlich beurteilt. Während einige Untersucher eine Beschleunigung des Heilungsvorganges beobachtet haben wollen, wird von anderer Seite ein günstiger Einfluß der Kortikoide nicht bestätigt. Allenfalls scheint sich eine lokale anti-ödematöse Wirkung durch raschere Abschwellung entzündeter Gewebsbezirke bemerkbar zu machen.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zeigten bei den mit DMSO-Flumetason zusätzlich behandelten Tieren gegenüber den mit Placebopräparat behandelten Tieren keine verbesserte Heilungswirkung nach den Bewertungskriterien: Rückkehr zur vollen Milchleistung, Verschwinden klinischer Symptome, Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund und Normalisierung des Zellgehaltes in der Milch. Das Hauptkriterium für die Indikation der Heilung von Mastitispatienten war die Rückkehr zur alten Milchleistung, denn sie bietet in zweifacher Hinsicht eine verlässliche Anzeige für das Befinden des Patienten und dessen Heilungszustand. Zum einen wird eine normale Milchleistung nur erbracht, wenn das Allgemeinbefinden des Tieres ungestört ist, zum anderen kann eine normale Milchsekretion nur dann stattfinden, wenn sich die Milchdrüse in gesundem Zustand befindet, mit frei passierbaren Milchgängen.

Die Rückkehr zur vollen Milchleistung zeigt bei der Betrachtung der gesamten Fälle, daß bei den bis zum 21. Tag normalisierten Fällen, die mit Versuchspräparat behandelt wurden, die alte Milchleistung nach 12,1 Tagen und bei den mit dem Placebopräparat behandelten Tieren nach 11 Tagen wieder eintrat, statistisch liegt dies im nichtsignifikanten Bereich. Bei der Betrachtung der beiden einzeln ausgewerteten Gruppen von durch E. coli verursachten Mastitiden und durch andere Erreger verursachten Mastitiden, einschließlich der mit negativem bakteriologischem Befund, ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Therapievorteil. Bei allen Tieren, deren Milchleistung sich bis zum 21. Tag noch nicht normalisiert hatte, waren 18 Patienten mit dem Versuchspräparat behandelt, 13 Patienten mit dem Placebopräparat. In diesen Zahlen sind 8 mit Versuchspräparat behandelte und 2 mit Placebopräparat behandelte Tiere enthalten, deren Mastitis durch andere Erreger als E. coli verursacht wurde. Es fällt dabei eine Überzahl von mit Versuchspräparat behandelten Tieren auf. Dieses Übergewicht ergibt sich durch eine Anhäufung von 4 Streptokokkenmastitiden, die mit Versuchspräparat be-

handelt wurden und nicht zur vollen Milchleistung zurückgekehrt sind. Wegen der mit 4 Fällen zu geringen Zahl kann kaum eine Schlußfolgerung gezogen werden.

Die relativ hohe Zahl von 31 nicht zur vollen Milchleistung zurückgekehrten Tieren erklärt sich durch die strenge Bewertung der zurückgekehrten Milchleistung, die erst bei 95 - 100 % als voll bezeichnet wurde.

Das Verschwinden klinischer Symptome war bei beiden Zusatztherapien, mit 3,5 Tagen (Versuchspräparat) und 3,1 Tagen (Placebopräparat), ähnlich und ohne signifikanten Unterschied. Dies resultiert aus den beiden Bewertungsgruppen E. coli und andere Erreger, die ebenfalls ausgeglichen sind. Bis zum 21. Tag waren bei 2 E. coli Patienten und einem Patienten der anderen Gruppe die klinischen Symptome noch nicht verschwunden, alle waren mit dem Versuchspräparat behandelt.

Die Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund dauerte mit dem Versuchspräparat 10,2 Tage, bei dem Placebopräparat 10,9 Tage; bei den E. coli Fällen war nach durchschnittlich 10,4 und 10,9 Tagen der Bakterienbefund negativ; bei den anderen Erregern nach 9,7 und 10,8 Tagen. In allen Fällen bestand kein signifikanter Unterschied. Am 21. Tag war bei Versuch 3 mal und bei Placebo 4 mal der bakteriologische Befund noch positiv.

Die Normalisierung des Zellgehaltes aller Fälle beanspruchte bei beiden Zusatztherapien 13,1 Tage, bei E. coli liegt der Wert bei 13,1 und 13,3 Tagen, bei den anderen Erregern bei 13,0 und 12,7 Tagen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 3 Wochen normalisierte sich bei 16 mit Versuchspräparat behandelten und 13 mit Placebopräparat behandelten Kühen der Zellgehalt nicht. Auch bei diesen Kriterien ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Die Verbesserung der Schalmtestwerte vom 0. - 9. Tag, vom 9. - 14. Tag und vom 14. - 21. Tag wurde als weiteres Beurteilungskriterium herangezogen, weil durch den Grad der Verbesserung dieser Werte auf den Heilungsvorgang geschlossen werden kann. Es zeigte sich bei der statistischen Auswertung weder bei den durch E. coli verursachten Mastitiden noch bei den nicht durch E. coli verursachten Mastitiden zwischen Versuch und Placebo eine signifikant schnellere Normalisierung des Schalmtestbefundes.

Zu einem anderen Ergebnis kam BALLARINI (1), der eine Kombination von 90%igem DMSO mit Flumetason, Streptomycin und Kanamycin als intramammäre Mastitistherapie anwandte und gute Erfolge erzielte. Diese Untersuchungen wurden jedoch ohne Kontrolltiere durchgeführt und es ist deshalb schwer, unter diesen Bedingungen eine verbesserte Heilungswirkung abzuleiten. Die Feststellung des Autors, daß der Therapieerfolg mit seiner Kombinationstherapie bei frühem Behandlungsbeginn am größten war, ist allgemein bei jeder Mastitistherapie zu beobachten. HØGH u. RASMUSSEN (13) beschrieben die Schwierigkeit, ein Medikament gleichmäßig im Euter zu verteilen. Bei den Versuchen von ZIV (45) scheint das Problem der Verteilung von Antibiotika im Euter weitgehend gelöst zu sein - nach der Instillation von Antibiotika mit 90%igem DMSO in Euterviertel von gesunden Eutern, stellte er innerhalb kurzer Zeit in den anderen Eutervierteln Antibiotikakonzentrationen fest, auch im diagonalgelegenen Euterviertel. In diesem Fall ist die Möglichkeit, daß die Antibiotika zusätzlich über Lymph- und Blutbahn, wohin sie durch DMSO geschleust wurden, in die anderen Viertel gelangt sind, nicht auszuschließen (WALSER (44), KIRSCHMER (20)).

Die Penetrationsfähigkeit des DMSO im Körpergewebe ist als erwiesen anzusehen, seine penetrationsvermittelnde Wirkung gegenüber Antibiotika scheint jedoch sehr selektiv zu sein, wobei es als sehr wahrscheinlich gilt, daß verschiedene Antibiotika oder Antibiotikakomponenten bei bestimmten DMSO-

Konzentrationen durch chemische Umwandlung teilweise oder vollständig inaktiviert werden. Die Eigenschaften von DMSO, Penetrationsfähigkeit und Penetrationsvermittlung, wirken sich im pathologisch veränderten Eutergewebe bei der Mastitis nicht nachweisbar vorteilhaft auf die Therapie aus.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde untersucht, ob durch DMSO-Flumetason als intramammäres Zusatztherapeutikum bei der intramammären Therapie akuter Mastitiden beim Rind eine verbesserte Heilungswirkung erzielt werden kann. Als Hauptkriterium wurde dabei die Wiederherstellung der vollen Milchleistung betrachtet.

Die Untersuchungen waren als doppelter Blindversuch mit dem DMSO-Flumetason-Präparat und einem Placebopräparat angelegt und wurden in einer niederbayerischen Großtierpraxis über den Zeitraum von Oktober 1971 bis Juli 1972 bei 105 Kühen mit 109 erkrankten Eutervierteln durchgeführt.

Als Erregerarten wurden *E. coli* (58 %), Streptokokken (15 %), Mikrokokken (9 %), Staphylokokken (3 %) und andere Erreger (3 %) ermittelt, ohne bakteriologischen Befund waren 12 % der Fälle.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 3 Wochen konnte durch DMSO-Flumetason weder die Rückkehr zur vollen Milchleistung noch das Verschwinden klinischer Symptome, noch die Rückkehr zu bakteriologisch negativem Befund, noch die Normalisierung des Zellgehaltes signifikant beschleunigt werden. Auch anhand der Schalmtestwerte konnte auf keine beschleunigte Heilungsbereitschaft bei den mit DMSO-Flumetason behandelten Tieren geschlossen werden.

Diese Ergebnisse sind statistisch gesichert.

SUMMARY

The use of DMSO-Flumetason as a supplementary intramammary therapeutic drug to obtain an improved healing effect in the treatment of acute mastitis in cattle was investigated. The recovery of the full milk-producing capacity was regarded as the main criterion in this regard.

The investigations were designed as a double blind experiment with the DMSO-Flumetason preparation and a placebo. They were carried out on 105 cows possessing 109 diseased udder quarters between October 1971 and July 1972 in a veterinary practice for large animals in Niederbayern.

E. coli (in 58 % of the cases), Streptococci (15 %), Micrococci (9 %), Staphylococci (3 %) and other virulent organisms (3 %) were ascertained as the infectious species; 12 % of the cases demonstrated no bacterial causality.

Neither the restoration of full milk production, the disappearance of clinical symptoms, the return to a negative bacteriological state nor the normalisation of the cell contents could be significantly accelerated through the use of DMSO-Flumetason within the 3-week observation period. Furthermore, it could not be concluded on the basis of the Schalm-test results that the animals treated with DMSO-Flumetason tended to heal more quickly.

The results are statistically secured.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ballarini, G. Il dimetilsulfossido (DMSO) quale veicolo di antibiotici e glicocorticoidi nel trattamento di alcune forme di mastite bovina.
Clin. veterin., 95, 321-334 (1972)
2. Ballarini, G.
Ficarelli, R. u.
Vezzani, E. Osservazioni sulla attivita ipogalattica di un cortisonico "a basso dosaggio" (6-alfa-9-alfa-difluoro-16-alfa-metil-prednisolone)
Clin. veterin., 92, 193-202 (1969)
3. Bellani, G. Il trattamento cortisonico dell - edema mammario della bovina.
Clin. veterin. 93, 143-148 (1970)
4. Brander, G. C. u.
Pugh, D. M. The Adrenal Gland and its Hormones. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics, 2nd. Ed., Baillière Tindall, London (1971)
5. Carroll, E. J.
Schalm, O. W. u.
Lasmanis, J. The Use of a Synthetic Corticoid on Experimental Coliform (Aerobacter aerogenes) Mastitis in Cattle: The Effects of Intramammary and Intramuscular Administration on the Inflammatory Response.
Amer. J. vet. Res. 26, 858-864 (1965)
6. Engelhardt-
Hofmann, E. Untersuchungen über die penetrationsvermittelnde Wirkung von Dimethylsulfoxyd für verschiedene Antibiotika an der Euterhaut von Kühen.
Med. Vet. Diss. München (1971)
7. Fabianek, J. u.
Herp, A. Studies of the Effect of Dimethylsulfoxide on Dermal Connective Tissue.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 122, 290-292 (1966)
8. Foley, E. J. Response of Udders to Various Products Used in Treatment of Bovine Mastitis.
North Amer. Veterinarian 38, 14-16 (1957)
9. Frimmer, M. Pharmakologie und Toxikologie.
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1969)

21. Klemm, G.M.,
Lindner, D.
Dietz, O.
Mill, J. u.
Richter, W. Beitrag zum Wirkungsmechanismus des Dimethylsulfoxids (DMSO) auf Grund zytologischer Untersuchungen an Rindern und klinischer Beobachtungen an Sportpferden.
Mh. Vet. Med. 24, 612-618 (1969)
22. Kligman, A. M. Topical Pharmacology and Toxicology of Dimethyl-Sulfoxide - Part 1.
J. Amer. Med. Ass. 193, 796-804 (1965)
23. Kligman, A. M. Topical Pharmacology and Toxicology of Dimethyl-Sulfoxide - Part 2
J. Amer. Med. Ass. 193, 923-928 (1965)
24. Kramer, M. Zur Verträglichkeit von DMSO bei langdauernder Verabreichung im Tierversuch. DMSO-Symposium 1966, Wien, 6-9 (1966)
25. Kuschinski, G. u.
Lüllmann, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1964)
26. Monti, F.
Ragni, M. L'associazione antibiotici-prednisolone nella terapia della mastite streptococcica bovina.
Annali della Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino, 8, 193-204 (1958)
27. Mutschler, E. Arzneimittelwirkungen.
Wissenschaftliche Verlagsgemeinschaft, Stuttgart (1970).
28. Nilsson, G. Några fakta om dimethylsulfoxid.
Tidsskr. Sveriges Veterinärforb. 20, 159-161 (1968)
29. O'Brien, T. J. The Use of DMSO in Traumatic Musculoskeletal Injuries in Racing Greyhounds.
Animal Hospital 1, 272-275 (1965)
30. Pottz, G. E.
Rampey, J. H.
Furmandean, B. The Effect of Dimethyl Sulfoxide (DMSO) on Antibiotic Sensitivity of a Group of Medically Important Microorganisms: Preliminary Report.
Annals of the New York Academy of Sciences. 141, 261-273 (1967)
31. Preziosi, P. u.
Scapagnini, U. Action of Dimethylsulfoxide on Acute Inflammatory Reactions.
Curr. Ther. Res. 8, 261-264 (1966).
32. Rosenbaum, E. E.
Herschler, R. J. u.
Jacob, S. W. Dimethyl Sulfoxide in Musculoskeletal Disorders.
J. Amer. Med. Ass. 192, 309-313 (1965)

33. Rosenbaum, W. M. The Use of Dimethylsulfoxide (DMSO)
Rosenbaum, E. E. u. for the Treatment of Intractable
Jacob, S. W. Pain in Surgical Patients.
Surgery 58, 258-266 (1965)

34. Schalm, O. W. The Use of a Synthetic Corticoid on
Lasmanis, J. u. Experimental Coliform (Aerobacter
Carroll, E. J. aerogenes) Mastitis in Cattle: the
Response of Leukocytes and the Effect
of Hormone-induced Neutrophilia.
Amer. J. Vet. Res. 26, 851-857 (1965)

35. Scheffler, K.-H. DMSO - ein Fortschritt auch für die
Veterinärmedizin.
Mh. Vet. Med. 24, 604-612 (1969)

36. Schläfer, H. L. u. Dimethylsulfoxyd als Lösungsmittel für
Schaffernicht, W. anorganische Verbindungen.
Angew. Chemie 72, 618-626 (1960)

37. Seidel, J. Dimethylsulfoxid (DMSO), physikalische
und chemische Eigenschaften sowie
therapeutische Bedeutung.
Deutsche Apotheker-Zeitung 107,
852-855 (1967)

38. Singh, V. K. u. Experimentalbericht des Experiments
Fireoved, R. T. No. Syntex 1010-BIO-64-DMSO-B.
Biotoxicological Research Associates,
Division of Acres, Inc., Spencerville,
Ohio (1964)

39. Sommer, S. u. Toxicologische Untersuchungen mit
Tauberger, G. Dimethylsulfoxyd.
Arzneimittelforschung 14, 1050-1053
(1964)

40. Stewart, G. u. Use of Dimethyl Sulfoxide (DMSO) in
Jacob, S. W. the Treatment of Post-Amputation Pain.
Amer. Surg. 31, 460-462 (1965)

41. Swarbrick, O. Intramammary Treatment of Bovine
Mastitis. The Value of Large Volumes
of Aqueous Vehicle and Corticosteroids.
Veterin. Res. 82, 2-7 (1968)

42. Tiburcy, J. Behandlungsversuche mit verschiedenen
Kombinationspräparaten aus Novocain-
Penicillin, Neomycin, Prednisolon und
Vitamin A bei der Euterentzündung der
Milchkühe.
Med. vet. Diss. Hannover (1959)

43. Valleja, C. L. Mastitis bovina y edema mamario ante partum. Empleo de la prednisolona en la moderna terapeutica. Gac. veterin. 21, 108-116 (1959)
44. Walser, K. Experimentelle Untersuchungen über DMSO als Resorptionsvermittler an der Euterhaut von Kühen. (Vorläufige Mitteilung) Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 79, 241-243 (1966)
45. Ziv, G. Diffusion in the Udder of Dyes and Antibiotics Dissolved in Dimethyl Sulfoxide (DMSO). Refuah Veterinarith, Jerusalem 24, 244-235 (1967)

Herrn Professor Dr. K. Walser danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Weiter möchte ich Herrn Dr. A. Wendlberger danken, der es mir ermöglichte die Untersuchungen in seiner Praxis durchzuführen.

Herrn Dr. W. Homp danke ich für die Durchführung der bakteriologischen Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Am 12. Februar 1944 wurde ich als Sohn des Tierarztes und Diplom-Chemikers Dr. Josef Winter und seiner Ehefrau Anna, geb. Solil, in Olmütz/Sudetenland geboren.

Von 1950 - 1954 besuchte ich die Volksschule in Sugenheim/Mfr. und trat anschließend in die Oberrealschule Scheinfeld/Mfr. ein, wo ich 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1965 nahm ich an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München das Studium der Veterinärmedizin auf, das ich im Februar 1971 mit dem Staatsexamen abschloß. Im April 1971 erhielt ich die Bestallung als Tierarzt. Ab Sommer 1971 arbeitete ich für ein Jahr als Assistent in der Großtierpraxis von Herrn Dr. A. Wendlberger in Wurmannsquick/Nby. Von September 1972 ab war ich als Veterinärreferendar beim Bayerischen Staatsministerium des Innern angestellt und legte im Oktober 1973 die Prüfung für die Anstellung im tierärztlichen Staatsdienst ab.

